

ALFA-2-AGONISTIEN HAITTAVAIKUTUKSET KISSOILLA

Marika Virtanen
Lisensiaatintutkielma 2015
Helsingin Yliopisto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Kliinisen hevos- ja
pieneläinlääketieteen osasto

Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen laitos	
Tekijä - Författare - Author Marika Virtanen			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Alfa-2-agonistien haittavaikutukset kissoilla			
Oppiaine - Läroämne - Subject Farmakologian ja toksikologian oppiaine			
Työn laji - Arbetets art - Level Lisensiaatintutkielma	Aika - Datum - Month and year Huhtikuu 2015	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 39	
<p>Tiivistelmä - Referat – Abstract</p> <p>Suomessa alfa-2-agonisteja käytetään kissoilla rauhoitukseen ja kivunlievitykseen. Toivottujen vaikutusten lisäksi alfa-2-agonisteilla on myös ei-toivottuja vaikutuksia, jotka kohdistuvat mm. sydän- ja verenkiertoelimistöön sekä hengityselimistöön. Alfa-2-agonistit aiheuttavat sydämen syketiheyden laskua, johtumiskatkoksia ja minuuttitilavuuden vähentymistä sekä lisääntynyttä verenkierron vastusta. Ne alentavat ohimenevästi hengitystiheyttä. Kissojen hengitys lamaantuu merkitsevästi, kun alfa-2-agonisteja annetaan yhdessä muiden anesteettien kanssa. Alfa-2-agonistit vaikuttavat myös mm. ruuansulatuskanavan toimintaan sekä veren glukoosi- ja insuliinipitoisuuksiin. Vaikutuksia voidaan kumota spesifisillä alfa-2-antagonisteilla (esim. atipametsoli).</p> <p>Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää alfa-2-agonistien kissoille aiheuttamien haittavaikutusten yleisyys ja luonne Suomessa. Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli kartoittaa uusimmat tiedot alfa-2-agonistien haittavaikutuksista kissoille. Kirjallisuuskatsauksessa selvitettiin myös ketamiinin ja alfa-2-agonistien yhteisvaikutuksia sekä keuhkoödeeman yleistä patofysiologiaa ja sen yhteyttä lääkeaineisiin.</p> <p>Tutkimuksen aineisto koostui Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen (Fimea) lähtetyistä, alfa-2-agonistien käyttöön liittyvistä, kissoja koskevista haittavaikutusilmoituksista 11 vuoden ajalta, vuosilta 2003–2013.</p> <p>Aineiston kriteerit täyttäviä haittavaikutusilmoituksia oli 11 vuoden aikana lähetetty yhteensä 89 kappaletta. Niistä yli puolet käsitteli hengityselimistöön kohdistuneita oireita. Kissojen ikä vaihteli 1-16 vuoden välillä ja ne painoivat 2-7 kilogrammaa. Keuhkoödeemaan viittaavista oireista kärsi 61 kissaa. Keuhkoödeemadiagnoosi määriteltiin varmana 39 kissalle ja epävarmana 22 kissalle. Käytettyjen kriteerien mukaisesti kanyylin voitiin olettaa olleen 44:lla keuhkoödeemasta kärsineellä kissalla. Näistä 19:n oireet kuitenkin alkoivat kanyloinnin yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen. Kanyyli todennäköisesti puuttui käytettyjen kriteerien mukaan seitsemältä potilaalta. Kymmenestä tapauksesta ei voitu saatavilla olleiden tietojen perusteella päätellä kanyylin olemassaoloa. Lääkkeen annon ja oireiden alkamisen välinen aika pystyttiin arvioimaan 44 tapauksessa, ja se vaihteli yhdestä minuutista 1440 minuuttiin, mediaani oli 15 minuuttia.</p> <p>Keuhkoödeeman esiintyminen ei selity ainoastaan kissojen ylinesteytyksellä, koska useissa tapauksissa kissoja ei ollut kanyloitu tai oireet alkoivat kanyloinnin yhteydessä. Keuhkoödeeman esiintyvyyteen saattaa olla myös lääkeaineista riippumattomia syitä. Esimerkiksi oireettomat sydänlihassairaudet saattavat vaikuttaa keuhkoödeeman suurehkoon esiintyvyyteen. Kissoja ei tulisi jättää rauhoittumaan ilman valvontaa, sillä oireet saattavat alkaa nopeasti lääkkeen annon jälkeen.</p> <p>Yhdentoista vuoden ajanjaksolla haittavaikutusilmoituksia oli tehty melko vähän. Siksi on tärkeää painottaa suomalaisille eläinlääkäreille haittavaikutusten raportoinnin merkitystä. Lisäksi on olennaista, että haittavaikutusilmoitus täytetään huolellisesti.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords alfa-2-agonistit, haittavaikutukset, kissa, medetomidiini, deksmedetomidiinin, ksylatsiini			

Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited
Eläinlääke- ja elintarviketieteiden talon (EE-talo) Oppimiskeskus
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s)
Työn johtaja: Professori Outi Vainio
Työn ohjaajat: ELT, dosentti Marja Raekallio ja ELT Irmeli Happonen (Fimea)

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1 Alfa-2-agonistit	2
2.1.1 Ksylatsiini	2
2.1.2 Medetomidiini ja deksmedetomidiini	3
2.2 Alfa-2-agonistien käyttötarkoitus	3
2.2.1 Adrenerginen järjestelmä ja alfa-2-reseptorien toiminta	4
2.2.2 Alfa-2-reseptorien alatyypit	5
2.3 Alfa-2-agonistien vaikutukset	6
2.3.1 Sydän- ja verisuoniperäiset vaikutukset	6
2.3.2 Vaikutukset hengityselimistöön	7
2.3.3 Kyyneltuotanto ja silmänpaine	8
2.3.4 Vaikutukset ruuansulatuskanavaan	8
2.3.5 Vaikutukset ruumiinlämpöön	8
2.3.6 Endokrinologiset vaikutukset	9
2.3.7 Vaikutukset virtsantuotantoon	10
2.4 Alfa-2-agonistit ja ketamiini	11
2.5 Alfa-2-antagonistit	12
2.6 Keuhkoödeema	13
2.6.1. Patofysiologia	13

2.6.2. Keuhkoödeema ja lääkeaineet	14
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	14
3.1 Aineisto	14
3.1.1 Tietojen kerääminen ilmoituksista	15
3.1.2 Epäiltyjen ja käytettyjen lääkeaineiden luokittelu.....	16
3.1.3 Oireiden ja niiden alkamisajankohdan luokittelu	16
3.1.4 Hoitotoimenpiteiden luokittelu.....	17
3.1.5 Kuolemaan johtaneiden syiden luokittelu	17
3.1.6 Keuhkoödeeman diagnosointi haittavaikutusilmoitusten tietojen perusteella	18
3.1.7 Haittavaikutusilmoitusten tiedot nesteytyksen mahdollisuudesta	19
3.1.8 Haittavaikutusten arviointi Fimeassa	19
3.2 Tilastolliset menetelmät	19
4 TULOKSET	20
5 POHDINTA	23
6 KIRJALLISUUSLUETTELO	27

1 JOHDANTO

Alfa-2-agonisteja käytetään kissojen rauhoitukseen, kivunlievitykseen ja anestesian esilääkityksenä yleisesti eläinlääkinnässä. Medetomidiini, deksmedetomidiini ja ksylatsiini ovat nykyisin kenties yleisimmin kissoille käytettyjä alfa-2-agonisteja, joille on Suomessa myönnetty myyntilupa. Lääkeaineiden käytössä tulee usein vastaan toivottujen vaikutusten lisäksi myös ei-toivottuja ja haitallisia vaikutuksia. Alfa-2-agonisteja käytettäessä saadaan usein aikaan hyvä kivunlievitys ja sedaatio tavallisia toimenpiteitä varten. Samalla lääkeaineet kuitenkin vaikuttavat mm. sydämeen, verenkiertoelimistöön ja kyyneltuotantoon. On tärkeää, että kliinisessä työssä toimivat eläinlääkärit tiedostavat ja havainnoivat lääkeaineiden haittavaikutukset ja toimivat niiden vaikutusten minimoimiseksi.

Tutkimuksessa läpikäytiin 11 vuoden aikana tehtyt haittavaikutusilmoitukset kyseisistä lääkeaineista. Työ rajoittui ainoastaan kissoja koskeviin ilmoituksiin. Kissoilla tehtyjen tutkimusten vähäisen määrän vuoksi kirjallisuudessa käsitellään ajoittain alfa-2-agonistien vaikutuksia myös muilla eläinlajeilla, jolloin mainitaan erikseen, millä lajilla kyseinen tutkimus on tehty. Tutkimus käsittää pelkästään alfa-2-agonistien vaikutuksia, mutta viitteinä käytettiin myös eri lääkeaineiden yhdistelmiä käsitteleviä tutkimuksia. Näin meneteltiin, koska alfa-2-agonisteja yhdistetään usein esim. opioidien ja ketamiinin kanssa. Tutkielmassa viitataan myös koe-eläimillä ja ihmisillä tehtyihin tutkimuksiin. Kirjallisuuskatsauksessa käsiteltiin myös lyhyesti keuhkoödeeman patofysiologiaa ja esimerkkien kautta sen yhteyttä erilaisiin lääkeaineisiin. Kirjallisuuskatsauksessa käsiteltiin lyhyesti ketamiinin ja alfa-2-agonistien yhteisvaikutuksia, koska useimmat kissat olivat saaneet alfa-2-agonistien lisäksi myös ketamiinia.

Työni tavoitteena oli selvittää kissoilla käytettyjen alfa-2-agonistien haittavaikutusten yleisyyttä ja luonnetta Suomessa. Lisäksi tavoitteena oli kartoittaa nykykäsitys alfa-2-agonistien kissoille aiheuttamista haittavaikutuksista.

Työn tekijän ennako-olettamuksena oli, että haittavaikutusilmoituksia on kyseisenä aikana tehty suhteellisen vähän. Kirjoittajan henkilökohtaisena olettamuksena oli myös, että akuuteista hengitystieoireista kärsivien kissojen osuus olisi suuri.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Alfa-2-agonistit

2.1.1 Ksylatsiini

Ksylatsiini on vanhin eläinlääkäreiden käyttämä alfa-2-agonisti (Katsauksessa Lemke 2007). Ksylatsiinia käytetään yksin tai yhdistettynä esimerkiksi opioidien tai ketamiinin kanssa rauhoitukseen ja kivunlievitykseen (Katsauksessa Lemke 2007). Ksylatsiinin huippuplasmapitoisuus saavutetaan lihaksensisäisesti annosteltuna useilla eläinlajeilla 15 minuutin kohdalla (Garcia-Villar ym. 1981). Koirilla ksylatsiinin eliminaation puoliintumisaika on noin puoli tuntia (Garcia-Villar ym. 1981). Ksylatsiinin vaikutuksesta koirille ja kissoille voidaan annostella muita anesteetteja huomattavasti vähemmän (Hatch ym 1984, Redondo ym. 1999). Ksylatsiinin suonensisäinen annostelu aiheuttaa sydämen minuuttitilavuuden ja valtimoverenpaineen laskun perifeeristen ja sentraalisten alfa-2-reseptorien vaikutuksesta (Klide ym. 1975). Muiden alfa-2-agonistien tavoin tätä vaihetta edeltää lyhytkestoinen verenpaineen nousu ja refleksinen sydämen syketiheyden lasku, joka johtuu perifeeristen postsynaptisten alfa-2-reseptorien aiheuttamasta vasokonstriktiosta (Katsauksessa Lemke 2007). Ksylatsiini laskee sydämen syketiheyttä myös vagaalisen aktivaation ja baroreseptorien refleksien välityksellä (Antonaccio ym. 1973). Ksylatsiinin sydän- ja verisuoniperäiset vaikutukset eivät ole yhtä huomattavia lihaksensisäisesti annosteltuna kuin suonensisäisesti annosteltuna (Klide ym. 1975). Ksylatsiini voi aikaansaada rytmihäiriöitä, kuten AV-blokkeja, johtuen sen aiheuttamasta vagaalisen aktivaation noususta (Klide ym. 1975, katsauksessa Lemke 2007). Kissoilla ja koirilla tehtyjen tutkimusten mukaan ksylatsiini laskee hengitystiheyttä, mutta ei kuitenkaan aiheuta merkitseviä muutoksia valtimoiden pH-arvoon eivätkä hapen ja hiilidioksidin osapaineisiin (Klide ym. 1975, Haskins ym. 1975). Ksylatsiinin tiedetään myös yleisesti aiheuttavan kissoille oksentelua ja muita ruuansulatuskanavan vaikutuksia (Granholm ym. 2006, katsauksessa Lemke 2007). Ksylatsiinin on huomattu suurentavan anestesian aikaisen kuoleman riskiä kissoilla (Clarke & Hall 1990).

2.1.2 Medetomidiini ja deksmedetomidiini

Medetomidiini koostuu kahden optisen enantiomeerin deksmedetomidiinin ja levomedetomidiinin raseemisesta seoksesta (Kuusela ym. 2000). Levomedetomidiinin katsotaan olevan farmakologisesti inaktiivinen (Savola & Virtanen 1991). Deksmetomidiini on vaikutuksiltaan noin puolet potentimpi kuin raseeminen seos levo- ja deksmedetomidiinia (Katsauksessa Lemke 2007). Lihaksensisäisen annostelun jälkeen medetomidiinin vaikutukset näkyvät nopeasti ja suurin plasmakonsentraatio saavutetaan noin puolessa tunnissa (Salonen 1989). Lääkeaineiden vaikutusten nopeus ja kesto ovat annosvasteista (Katsauksessa Lemke 2007). Medetomidiinin eliminaatio tapahtuu pääasiassa maksassa ja inaktiivinen metaboliitti eritetään elimistöstä virtsan kautta (Salonen 1989, katsauksessa Lemke 2007). Kissoilla ja koirilla deksmedetomidiinin ja medetomidiinin aiheuttama sedaation taso sekä sydän- ja hengitysvaikutukset eivät poikkea merkittävästi toisistaan (Ansah ym. 1998, Kuusela ym. 2000). Koirilla tehdyn tutkimuksen mukaan on kuitenkin havaittu, että deksmedetomidiinin (20 µg/kg) kipua lievittävä vaikutus kestää raseemista medetomidiinia (40 µg/kg) pidempään (Kuusela ym. 2000). Medetomidiini aiheuttaa muiden alfa-2-agonistien tavoin annoksesta riippuvaisia muutoksia sydämen ja verisuonien toimintaan (Pybendop ym. 1998).

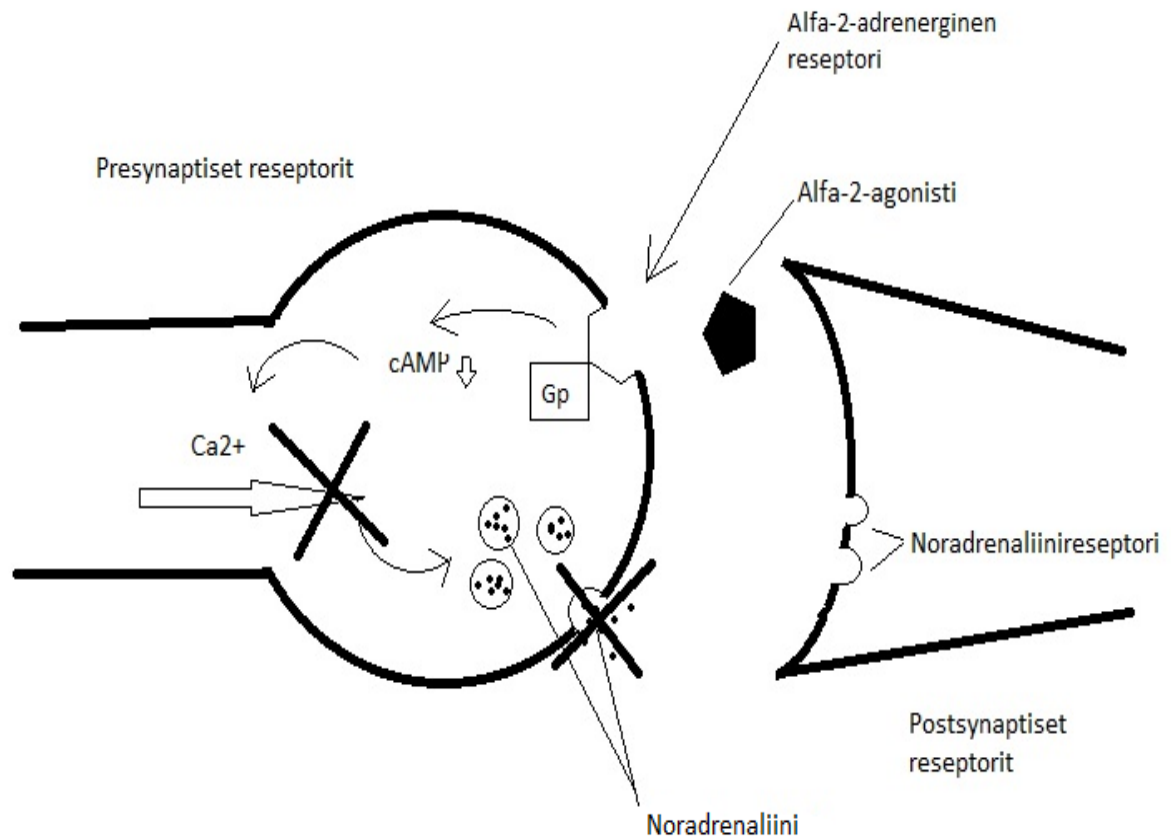
2.2 Alfa-2-agonistien käyttötarkoitus

Deksmetomidiini, medetomidiini, romifidiini ja ksylatsiini ovat koirilla ja kissoilla useimmiten käytettyjä alfa-2-agonisteja (Katsauksessa Lemke 2007, katsauksessa Hall ym. 2013). Deksmetomidiini, medetomidiini ja ksylatsiini ovat Suomessa myyntiluvallisia valmisteita (Fimea 2015). Alfa-2-agonistit aikaansaavat eläimen rauhoittumisen, lihasrelaksaation ja hyvän kivunlievityksen. Vaikutukset ovat helposti kumottavissa alfa-2-antagonisteilla, esimerkiksi atipametsolilla (Katsauksessa Lemke 2007, katsauksessa Hall ym. 2013). Diagnostisten ja kirurgisten toimenpiteiden suorittamiseen vaadittava sedaatio ja anestesia voidaan saavuttaa yhdistämällä alfa-2-agonisteja opioidien tai ketamiinin kanssa (Katsauksessa Lemke 2007). Alfa-2-agonistien käyttö anestesian esilääkkeenä vähentää merkittävästi muiden anesteettien, kuten propofolin ja isofluraanin määrän tarvetta (Katsauksessa Lemke 2007, Escobar ym. 2012).

Alfa-2-agonistien rauhoittava vaikutus välittyy aivosillan *locus caeruleuksen* supra- ja postsynaptisten reseptorien vaikutuksesta (Correa-Sales ym. 1992, katsauksessa Lemke 2007). Kivunlievityksessä mukana ovat myös selkäytimen dorsaalisarven reseptorit, joihin alfa-2-agonistit sitoutuvat (Sullivan ym. 1987, Fairbanks ym. 2002).

2.2.1 Adrenerginen järjestelmä ja alfa-2-reseptorien toiminta

Adrenerginen järjestelmä toimii osana sympaattista hermostoa perifeerisesti ja sentraalisesti vaikuttaen mm. vireystilaan, unirytmiiin sekä sydämen ja rauhasen toimintaan (Katsauksessa Scheinin 2007). Adrenergiset reseptorit voidaan jaotella $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - ja β -reseptoreihin (Katsauksessa Scheinin 2007). Alfa-2-reseptoreita esiintyy ympäri elimistöä ja reseptorien välittäjäaineena toimii noradrenaliini (Katsauksessa Lemke 2007). Alfa-2-reseptoreita esiintyy adrenergisissä hermopäätteissä sekä pre- että postsynaptisesti, mutta lisäksi myös ekstrasynaptisesti verihytaleissa ja verisuonten seinämissä (Katsauksessa Lemke 2007). Alfa-2-agonistien aiheuttama aktivaatio hermoston presynaptisissa reseptoreissa aikaansaa noradrenaliinin vapautumisen vähentymistä ja sitä kautta aiheuttaa eläimen rauhoittumisen (Katsauksessa Pypendop 2015). Noradrenaliinin erittymisen vähentyminen on seurausta G-proteiinien välittämästä reaktiosta, jossa syklisen AMP:n pitoisuus pienenee ja kalsiumin virtaus presynaptiseen hermosoluun estyy (Katsauksessa Pypendop 2015). Sentraalisen alfa-2-adrenergisen reseptorin aktivaation solutason toiminta on esitetty kuvassa 1.



Kuva1. Sentraalisen presynaptisen alfa-2-adrenergisen reseptorin aktivaation seuraukset solutasolla.

2.2.2 Alfa-2-reseptorien alatyypit

Alfa-2-reseptorit voidaan luokitella vielä kolmeen eri alatyyppiin; A-, B- ja C-alatyyppeihin (Katsauksessa Lemke 2007, katsauksessa Hall ym. 2013,). A-alatyypin reseptorit välittävät rauhoittumista, supraspinaalista kivunlievitystä, sentraalista syketiheyden laskua sekä verenpaineen laskua (Katsauksessa Lemke 2007). B-alatyypin reseptorit taas ovat mukana verisuonien toiminnassa ja reflektisessä bradykardiassa (Katsauksessa Lemke 2007). C-alatyypin reseptorit välittävät alfa-2-agonistien käytössä ilmentyvää ruumiinlämmön alenemista (Katsauksessa Lemke 2007).

Alfa-2-reseptoreista poiketen alfa-1-reseptorien aktivaatio aikaansaa vireystilan kasvua ja kiihtyneisyyttä (Puumala ym. 1997). Alfa-1-reseptorin aktivaatiota esiintyy myös

annosteltaessa vähemmän selektiivisiä alfa-2-agonisteja (esim. ksylatsiini) hyvin korkeilla annoksilla (Ambrisko & Hikasa 2002).

Alfa-2-agonistin sitoutumissuhde alfa-1- ja alfa-2-reseptoreihin vaihtelee lääkeaineittain ja deksmedetomidiini sitoutuu niistä spesifisimmin alfa-2-reseptoreihin (Virtanen 1989, katsauksessa Lemke 2007). Sentraalisten alfa-1-reseptorien aktivaatio saattaa myös heikentää alfa-2-agonistien rauhoittavaa vaikutusta (Guo ym. 1991). Alfa-2-agonistien aiheuttamat haittavaikutukset välittyvät useimmiten alfa-2-reseptorien alatyypin välityksellä (Katsauksessa Lemke 2007).

2.3 Alfa-2-agonistien vaikutukset

2.3.1 Sydän- ja verisuoniperäiset vaikutukset

Alfa-2-agonistit vaikuttavat merkittävästi sydämen ja verisuonien toimintaan stimuloimalla sentraalisia ja perifeerisiä adrenergisiä reseptoreita (Cullen 1996, katsauksessa Lemke 2007). Tyypillisesti alfa-2-agonistit aiheuttavat bradykardiaa eli sydämen syketiheyden vähentymistä (Ansah ym. 1998, Granholm ym. 2006), rytmihäiriöitä (Katsauksessa Lemke 2007), sydämen minuuttitilavuuden vähentymistä (Lamont ym. 2001, Selmi ym. 2003) sekä lisääntynyttä verenkierron vastusta (Golden ym. 1998, Sinclair 2003, Selmi ym. 2003, katsauksessa Lemke 2007). Alfa-2-agonistien kardiovaskulaariset vaikutukset ilmenevät kahdessa vaiheessa, erityisesti suonensisäisesti annettaessa: perifeerisessä ja sentraalisessa vaiheessa (Pypendop ym. 1998, katsauksessa Lemke 2007). Perifeeristä vaihetta ilmentävät aluksi vasokonstriktio, verenpaineen nousu ja niitä seuraava sydämen syketiheyden lasku (Katsauksessa Lemke 2007). Sentraalinen vaihe seuraa perifeeristä vaihetta, jolloin sympaattinen tonus, sydämen syke ja verenpaine laskevat (Katsauksessa Lemke 2007).

Verisuonten seinämien sileiden lihassolujen alfa-2-adrenergiset reseptorit aiheuttavat verisuonten supistumista, eli vasokonstriktiota, ja siten lisäävät verenkierronvastusta (Ruskoaho 1986, Sheinin ym. 1989). Keskushermoston alentunut sympaattinen tonus ja lisääntynyt verenkierronvastus aikaansaavat bradykardiaa eli syketiheyden laskua (Vainio & Palmu 1989, Pypendop ym. 1998). Kissoilla valtimoverenpaineen noususta on saatu samankaltaisia tuloksia, mutta myös ristiriitaisuuksia esiintyy (Golden ym.

1998, Lamont ym. 2001). Lamont ym. (2001) eivät havainneet merkitsevää valtimoverenpaineen nousua medetomidiinin lihaksensisäisen antamisen jälkeen, mutta sen sijaan he havaitsivat systolisen valtimoverenpaineen ja keskiverenpaineen alenemisen 15 minuuttia annostelun jälkeen. Tämän epäjohtomukaisuuden he arvioivat johtuvan mm. stressaantuneiden kissojen korkeista katekoliamiini pitoisuuksista ja suhteellisen korkeista lähtötason valtimopaineista, jotka estivät paineen nousua (Lamont ym. 2001). Sydämen minuuttitilavuuden vähenemisen uskotaan olevan toissijainen seuraus kohonneeseen verenkierron vastukseen ja alentuneeseen sydämen syketiheyteen (Muir ym. 1977, Schmeling ym. 1991). Alfa-2-agonisteilla ei ole koirilla tehdyissä tutkimuksissa osoitettu olevan suoraa vaikutusta sydänlihaksen supistuvuuteen (Muir ym. 1977, Schmeling ym. 1991). Valtimoverenpaineen nousu on tyypillisesti annosvasteinen, mutta lääkeaineen antoreitti vaikuttaa myös verenpaineen nousun suuruuteen (Sinclair 2003, Vainio & Palmu 1989). Suonensisäisesti annosteltuna medetomidiini aiheuttaa koirilla merkittävämpää verenpaineen nousua kuin lihaksensisäisesti annosteltuna (Vainio & Palmu 1989). Lisäksi käytetyn lääkeaineen selektiivisyys alfa-2-reseptoreihin ja muiden lääkeaineiden yhtäaikaisten käyttö vaikuttavat osaltaan verenpaineen muutoksen suuruuteen (Sinclair 2003).

2.3.2 Vaikutukset hengityselimistöön

Kissoilla alfa-2-agonistit eivät yksinään annosteltaessa vaikuta merkitsevästi hengityselimistön toimintaan (Lemke 2004). Medetomidiini (Ansah 1998, Granholm ym. 2006), deksmedetomidiini (Ansah 1998, Granholm ym. 2006) ja ksylatsiini (Klide ym. 1975, Haskins ym. 1975) alentavat ohimenevästi hengitystiheyttä. Kissoilla alfa-2-agonistit eivät myöskään vaikuta merkittävästi valtimoiden hapen tai hiilidioksidin osapaineisiin, eivätkä aiheuta muutoksia veren happamuuteen (pH) (Klide ym. 1975, Selmi ym. 2003). Alfa-2-agonistien vaikutuksesta pienillä märehitijöillä on kuitenkin esiintynyt hapenpuutetta (hypoksemia) ja keuhkoödemaa (Kästner ym. 2006). Alfa-2-agonistit lamaannuttavat merkitsevästi kissojen hengitystä, kun niitä annetaan muiden anesteettien tai opioidien kanssa (Verstegen ym. 1989, Verstegen ym. 1991, Selmi ym. 2003).

2.3.3 Kyyneltuotanto ja silmänpaine

Kissoilla ksylatsiini vähentää merkitsevästi kyyneltuotantoa lihaksensisäisesti annettuna (Ghaffari ym. 2010). Koirilla ksylatsiinin ei ole todettu yksinään vaikuttavan merkittävästi kyyneltuotantoon (Dodam ym. 1998). Koirilla kyyneltuotannon heikentyminen alfa-2-agonistin ja opioidin yhdistelmää käytettäessä ajateltiin johtuvan lääkeaineiden vaikutuksista kyyneltuotannon autonomiseen säätelyyn, kyynelrauhaseen vasokonstriktiosta ja metabolian solutason muutoksista kyynelrauhaseessa (Dodam ym. 1998). Rauhoitettaessa kissoja alfa-2-agonisteilla tulisi niillä aina käyttää steriiliä, keinotekoisia silmätippaa tai silmän liukastetta, suojaamaan silmän side- ja sarveiskalvoa kyyneltuotannon vähenemisen vuoksi (Katsauksessa Lemke 2007, Ghaffari ym. 2010). Alfa-2-agonistit alentavat silmänpainetta ihmisillä ja koe-eläimillä vähentämällä nesteen sisäänvirtausta silmän etukammioon (Potter ym. 1990).

2.3.4 Vaikutukset ruuansulatuskanavaan

Alfa-2-agonistien tiedetään aiheuttavan muutoksia ruuansulatuskanavan toimintaan useilla eläinlajeilla, mutta kissoilla aiheesta ei ole yleisesti tehty tutkimuksia (Katsauksessa Lemke 2007). Useilla eläimillä alfa-2-agonistit hidastavat suoliston liikkeitä rentouttamalla ruuansulatuskanavan sileitä lihassoluja (Katsauksessa Lemke 2007). Ksylatsiini, medetomidiini ja deksmedetomidiini aiheuttavat kissoille oksentelua (Amend & klavano 1973, Lucot & Crampton 1986, Vaha-Vahe 1989, Granholm ym. 2006). Ksylatsiinin vaikutus oksentamiseen on annosriippuvaista (Lucot ym 1986). Oksentelun uskotaan välittyvän sentraalisten alfa-2-reseptorien kautta (Katsauksessa Lemke 2007). Ksylatsiinia voidaanakin käyttää kliinisessä työssä kissoilla luotettavana emeettinä eli oksennuslääkkeenä (Hikasa ym. 1989). Koirilla ksylatsiini saattaa aiheuttaa refluksia ruokatorven sulkijalihaksen toiminnan muutosten vuoksi (Strombeck & Harrold 1985).

2.3.5 Vaikutukset ruumiinlämpöön

Medetomidiini ja deksmedetomiini heikentävät ruumiinlämmön säätelyä (Granholm ym. 2006). Viileässä ympäristössä ruumiinlämpö laskee ja on alhainen vielä kolmen

tunnin kuluttua lääkkeenannosta (Granholm ym. 2006). Ruumiinlämmön aleneminen on seurausta alatyypin alfa-2-C reseptorien toiminnasta (Lemke 2004).

2.3.6 Endokrinologiset vaikutukset

On osoitettu, että alfa-2-adrenergisellä alatyypin A-reseptorilla on suuri vaikutus veren glukoosi- ja insuliinitasapainoon (Fagerholm ym. 2004, Savontaus ym. 2008). Kissoilla medetomidiini ja ksylatsiini nostavat merkittävästi plasman glukoosipitoisuutta ja alentavat seerumin insuliinipitoisuutta (Kanada & Hikasa 2008). Veren korkea glukoosipitoisuus selittyy alfa-2-agonistien inhiboivasta vaikutuksesta haiman beetasoluihin ja siten insuliinin vähentyneeseen eritykseen (Yamazaki ym. 1982, Hillaire- Buis ym. 1985). Adrenergiset reseptorit säätelevät haiman hormonien vapautumista ja alfa-2-reseptorien alatyypin A vastaa insuliinin erityksen inhibitiosta (Langer 1987, Angel ym. 1990). A-alatyypin poistogeenisillä hiirillä on raportoitu alentunut veren glukoosipitoisuus (Fagerholm ym. 2004, Savontaus ym. 2008). Lisäksi A-alatyypin poistogeenisillä hiirillä on havaittu kaksinkertaisesti korkeampi insuliinipitoisuus normaaleihin hiiriin verrattuna (Savontaus ym. 2008).

Myös koirilla on havaittu samanlaisia muutoksia glukoosi- ja insuliinipitoisuuksissa (Benson ym. 1984, Burton ym. 1997). Medetomidiini ei alenna plasman insuliinipitoisuutta yhtä voimakkaasti kuin ksylatsiini (Burton ym. 1997). Glukoosipitoisuus säilyykin fysiologisella tasolla annettaessa medetomidiinia suonensisäisesti koirille (10-20 µg/kg) (Burton ym. 1997).

Kissoilla glukoosipitoisuuden nousu medetomidiinia annosteltaessa ei ollut alkuvaiheessa ksylatsiinin tapaan annosvasteista, mutta koirista poiketen glukoosipitoisuus oli normaalia korkeampi (Kanada & Hikasa 2008). Koirilla glukoosipitoisuuden nousu ei ole yhtä dramaattista kuin kissoilla, jonka vuoksi kissoilla arvioidaan olevan muitakin glukoosipitoisuuteen vaikuttavia tekijöitä kuin alfa-2-reseptorien välittämät vaikutukset. (Kanada & Hikasa 2008). Koirilla medetomidiinin ja ksylatsiinin välinen ero selittyy reseptoritason selektiivisyydellä sekä ksylatsiinin vaikutuksella maksan glukoneogeneesiin (Lemke 2004).

Koirilla ja kissoilla lihaksensisäisesti annosteltu medetomidiini ja ksylatsiini laskevat veren katekoliamiinipitoisuuksia (Benson ym. 1991, Ambrisko & Hikasa 2002). Alfa-2-agonistit laskevat veren katekoliamiinipitoisuuksia sympaattisen inhibition välityksellä (Sheinin & MacDonald 1989). Medetomidiinin ja ksylatsiinin vaikutukset noradrenaliinin ja adrenaliinin plasmapitoisuuksiin ovat annosvasteisia (Ambrisko & Hikasa 2002). Medetomidiinin vaikutus adrenaliinin plasmapitoisuuden laskuun on tilastollisesti merkitsevämpi kuin ksylatsiinin (Ambrisko & Hikasa 2002). Alfa-2-agonistien vaikutukset katekoliamiineihin kumoutuvat atipametsolin (alfa-2-antagonisti) vaikutuksesta (Ambrisko & Hikasa 2003).

Alfa-2-agonistien tiedetään alentavan plasman kortisolipitoisuutta monilla eläinlajeilla (Maze ym. 1991, Taylor ym. 1995, Ko ym. 2000). Kortisolipitoisuuden laskun arvioidaan riippuvan käytetystä lääkannoksesta (Grossman ym. 1987, Maze ym. 1991, Ambrisko & Hikasa 2002). Koirilla ei havaittu kortisolipitoisuuden laskua annosteltaessa medetomidiinia (10-80 µg/kg) ja ksylatsiinia (1-8 mg/kg) lihaksensisäisesti (Ambrisko & Hikasa 2002).

2.3.7 Vaikutukset virtsantuotantoon

Medetomidiini ja ksylatsiini lisäävät merkitsevästi virtsan määrää terveillä kissoilla. Virtsanerityksen lisääntyminen on ksylatsiinilla annosriippuvaista, kun taas medetomidiinilla annosriippuvaisuutta ei ole havaittu. (Murahata ym. 2012). Virtsanmäärän lisääntymisen seurauksena virtsan ominaispaino ja osmolaliteetti vastaavasti alentuivat medetomidiinin ja ksylatsiinin antamisen jälkeen (Burton ym. 1998, Murahata ym. 2012). Ksylatsiinin diureettista vaikutusta poneilla ja karjalla on selitetty ksylatsiinin aiheuttaman veren ja virtsan glukoosipitoisuuden nousulla (Thurmon ym. 1978, Trim ym. 1986). Kissoilla ksylatsiinin ja medetomidiinin diureettisen vaikutuksen uskotaan johtuvan alentuneesta veden takaisinimeytymisestä munuaisten tubuluksista (Murahata ym. 2012). Koirilla medetomidiini alentaa munuaisten verenkiertoa ja sen uskotaan vaikuttavan heikentävästi glomerulusten suodattumisnopeuteen (Saleh ym. 2005). Murahata ym. (2012) huomasivat, että kissoilla glomerulusten suodattumisnopeus aleni diureettisen huippuarvon jälkeen merkitsevästi ksylatsiinin annon jälkeen, mutta tämän uskottiin johtuvan diureesin aiheuttamasta dehydraatiosta. Alfa-2-agonistien arvioidaan vaikuttavan antidiureettisen

hormonin kautta munuaisten tubulusten ja kokoojaputkien toimintaan (Gellai & Edwards 1988, Rouch ym. 1997).

2.4 Alfa-2-agonistit ja ketamiini

Kissoilla alfa-2-agonisteja käytetään usein yhdessä ketamiinin kanssa nopean anestesian, hyvän kivunlievityksen sekä hyvän lihasrelaksaation saavuttamiseksi (Vergsten ym. 1989, Vergsten ym. 1991, Ko ym. 2011). Ketamiinin käyttöä eläinten akuutin ja kroonisen kivun hoidossa on viime aikoina tutkittu runsaasti (Suzuky 2009, Muir 2010, Ambros & Duke 2013).

Ketamiinin vaikutukset välittyvät lähinnä glutamaatin N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA)-reseptorien kautta (Potter & Soundhury 2014). Ketamiini vaikuttaa myös mm. opioidenergisten ja kolinergisten reseptorien välityksellä (Potter & Soundhury 2014). Ketamiini on rasvaliukoinen lääkeaine, joka muokataan maksassa aktiiviseen muotoonsa ja eritetään munuaisten kautta (Potter & Soundhury 2014).

Ketamiinin ja alfa-2-agonistien yhdistelmissä havaitaan usein syketiheyden lasku, vaikka ketamiinin tiedetään stimuloivan sydämen syketiheyttä (Allen ym. 1986, Vergsten ym. 1989). Kissoilla ketamiinin ja alfa-2-agonistien yhdistelmillä ei kuitenkaan usein havaita merkittävää bradykardiaa (sydänsyke alle 80) (Allen ym. 1986, Ko ym. 2011). Ksylatsiinin ja ketamiinin yhdistelmä aiheuttaa kissoilla sydämen minuuttitilavuuden merkittävää laskua (Allen ym. 1986). Tämän arvioidaan johtuvan ksylatsiinin aiheuttamasta sympaattisen tonuksen sekä syketiheyden laskusta (Allen ym. 1986).

Ketamiinin, deksmedetomidiniin ja opioidin yhdistelmällä saadaan kissoilla aikaan nopea anestesia, minkä seurauksena alfa-2-agonistien haittavaikutuksena esiintyvää oksentelua havaitaan vähemmän (Ko ym. 2011).

Koirilla tehdyn tutkimuksen mukaan alfa-2-agonistien tapaan myös ksylatsiinin ja ketamiinin yhdistelmä laskee merkittävästi silmänpainetta (Karabagl ym. 2014).

2.5 Alfa-2-antagonistit

Koirilla ja kissoilla atipametsolia käytetään kumoamaan medetomidiinin ja deksmedetomidiinin sedatiiviset ja kardiovaskulaariset vaikutukset (Vainio & Vähä-Vahe 1990, Vähä-Vahe 1990, Granholm ym. 2006). Atipametsoli on hyvin spesifinen ja selektiivinen alfa-2-adrenergisten reseptorien antagonisti (Virtanen 1989, Virtanen ym. 1989). Ksylatsiinin kardiovaskulaariset vaikutukset kumoutuvat atipametsolin vaikutuksesta vain osittain (Jarvis & England 1991). Atipametsoli sitoutuu sekä perifeerisiin että sentraalisiin alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin (Virtanen ym. 1989). Atipametsolin sitoutumissuhde alfa-2-/alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin on 8526:1 (Virtanen ym. 1989). Kissoilla medetomidiinin (100 µg/kg im.) kardiovaskulaariset ja sedatiiviset vaikutukset häviävät n. 5-10 minuutin kuluttua atipametsolin (200-400 µg/kg) lihaksensisäisestä annostelusta (Vähä-Vahe 1990). Kissoille atipametsolia tulisi annostella lihaksensisäisesti 2-4-kertaisesti (µg/kg) medetomidiinin annokseen verrattuna (Vähä-Vahe 1990, katsauksessa Lemke 2007). Mikäli medetomidiinin annosta on alle 30 minuuttia, tulisi atipametsolin annosta pienentää (Katsauksessa Lemke 2007). Tavallisesti atipametsoli annostellaan lihaksensisäisesti tai nahanalaisesti, mutta hätätilanteissa se voidaan annostella myös suonensisäisesti (Katsauksessa Lemke 2007). Atipametsoli on Suomessa myyntiluvallinen lääkeaine koirille ja kissoille (Fimea 2015).

MK-467 on perifeerinen alfa-2-reseptorin antagonisti, jota on viime aikoina tutkittu lupaavin tuloksin (Pagel ym. 1998, Honkavaara ym. 2011, Salla ym. 2014). MK-467 ei läpäise veri-aivo-estettä vaan se vaikuttaa vain perifeerisiin alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin, jolloin alfa-2-agonistien sedatiiviset vaikutukset säilyvät (Clineschmidt ym. 1988, Restitutti ym. 2011). MK-467 ehkäisee tai vähentää perifeeristen alfa-2-adrenergisten reseptorien aikaansaamia vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistöön (Honkavaara ym. 2011, Salla ym. 2014). Medetomidiini-butorfanoli yhdistelmällä rauhoitetuilla koirilla huomattiin esim. sydämen syketiheyden nousu sekä valtimo- ja keskiverenpaineen lasku MK-467:n vaikutuksesta (Salla ym. 2014). Koirilla tehdyn tutkimuksen perusteella deksmedetomidiinin vaikutukset plasman glukoosi-, insuliini- ja kortisolipitoisuuksiin voidaan estää MK-467:n välityksellä (Resitutti ym. 2012).

2.6 Keuhkoödeema

2.6.1. Patofysiologia

Keuhkokudoksen ödeemiä aiheuttavat plasman alentunut kolloidiosmoottinen paine, lymfateiden obstruktio, verisuonien läpäisevyyden lisääntyminen sekä kohonnut keuhkoverenkierron hydrostaattinen paine (Hawkins 2009). Plasman albumiini vastaa pääasiassa kolloidiosmoottisen paineen muodostumisesta, mutta albumiinin pitoisuuden vaihtelut eivät yksinään suuresti vaikuta keuhkojen kolloidiosmoottiseen paineeseen (Glaus ym. 2011). Tällöin keuhkoödeemaa ei useinkaan havaita tilanteissa, joissa hypoalbuminemia olisi ainut ongelma (Glaus ym. 2011). Keuhkojen intravasaalisen ja soluvälitilan välille muodostuvan kolloidiosmoottisen paineen erot ovat pieniä, koska keuhkojen pienet verisuonet läpäisevät proteiineja paremmin kuin muissa kudoksissa (Demling ym. 1993, Glaus ym. 2011). Keuhkojen matalan kolloidiosmoottisen gradientin vuoksi hydrostaattinen paine on merkittävin tekijä keuhkoödeeman muodostumisessa (Demling ym. 1993). Hydrostaattisen ja osmoottisen paineen erojen vaihtelun lisäksi myös aktiiviset natriumin ja nesteiden kuljetusmekanismit vaikuttavat keuhkojen nestetasapainoon ja sitä kautta ödeeman muodostumiseen (Matthay ym. 2002).

Keuhkoödeema voidaan jakaa kardiogeeniseen ja ei-kardiogeeniseen ödeemaan (Glaus ym. 2011). Kardiogeeninen ödeema kehittyy keuhkoverenkierron hydrostaattisen paineen nousun seurauksena (Glaus ym. 2011). Paineen nousun syynä on sydänperäinen sairaus, useimmiten kyseessä on mitraaliläpän endokardoosi, dilatoiva kardiomyopatia tai synnynnäiset sydänviat (Glaus ym. 2011). Kissoilla yleisimpiä sydänsairauksia ovat hypertrofinen ja restriktiivinen kardiomyopatia (Ferasin 2009). Ei-kardiogeeninen ödeema voi kehittyä useiden tekijöiden seurauksena (Glaus ym. 2011). Tällaisia seurauksia ovat mm. matala alveolaaripaine, kohonnut hydrostaattinen paine, verisuonien läpäisevyyden kasvu tai näiden yhdistelmät (Glaus ym. 2011). Alveolaaripaineen laskua voivat aiheuttaa mm. ilmarinta, keuhkolohkon torsiot sekä ylähengitysteiden obstruktio (Kerr 1989, Drobatz ym. 1995, Ead 2003, Firdose & Elamin 2004, Hawkins 2009, Glaus ym. 2011). Ylähengitysteiden obstruktion syynä voivat olla mm. brakykefaalinen syndrooma, kurkunpään paralyysi, trakeakollapsi sekä iatrogeeniset syyt (Kerr 1989, Drobatz ym. 1995, Ead 2003, Firdose & Elamin 2004).

Ei-kardiogeeninen ödeema voi myös olla seurausta neurogeenisestä ödeemasta (Glaus ym. 2011). Neurogeeninen ödeema aiheutuu aivorungon *medulla oblongatan* adrenergisen aktivaation lisääntymisestä, jonka seurauksena keuhkoverenkierron hydrostaattinen paine kasvaa aiheuttaen ödeemaa (Sedy ym. 2008). Neurogeenisen ödeeman taustalla voi olla mm. aivoihin kohdistunut trauma tai epileptinen kohtaus (Lord 1975, Drobatz ym. 1995, Hawkins 2009). Ei-kardiogeenisen ödeeman riski näyttää olevan suurempi nuoremmilla eläimillä (Parent ym. 1996).

2.6.2. Keuhkoödeema ja lääkeaineet

Sydän- ja verisuoniperäiset sekä respiratoriset komplikaatiot ovat suurin dokumentoitu syy anestesian aikaisiin kuolemiin pieneläimillä (Brodelt 2009). Koirilla ketamiinin on arvioitu olevan yhteydessä anestesian aikaiseen keuhkoödeemaan (Boutureira ym. 2007). Eräissä tapauksertomuksissa syövän hoitoon käytetty vinkristiini on aiheuttanut kissalle keuhkokudoksen ödeemiä (Polton & Elwood 2008). Ketamiinin, ksylatsiinin ja atropiinin eri yhdistelmien on todettu aiheuttavan kuolemaan johtaneita muutoksia kissojen sydänlihaksessa sekä siitä aiheutuneita verenkierrollisia vaikutuksia keuhkoissa ja maksassa (van der Linde-Sipman ym. 1992). Kyseisessä tutkimuksessa tutkittiin 85 kissan ruumiit niiden kuoltua kuuden viikon sisällä injektoiduista anesteeteista ja niillä kaikilla havaittiin keuhkokudoksen kongestiota ja ödeemiä (van der Linde-Sipman ym. 1992).

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Aineisto

Tutkimuksessa tarkasteltiin Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen (Fimea) lähetettyjä alfa-2-agonistien haittavaikutuksia 11 vuoden ajalta, vuosilta 2003–2013. Aineisto koostui tuona aikana lähetetyistä kissoja koskevista haittavaikutusilmoituksista. Haittavaikutusilmoitukset käytiin läpi Fimean tiloissa. Mukaan valittiin sellaiset ilmoitukset, joissa ilmoituksen tehnyt eläinlääkäri oli epäillyt haitan aiheuttajaksi alfa-2-agonistia tai ilmoittanut, että kyseistä lääkeainetta oli

käytetty. Ilmoitukset koskivat medetomidiinia, deksmedetomidiinia ja ksylatsiinia. Haittavaikutusilmoitusten yhteydessä käsiteltiin myös Fimean antama palaute ilmoitukseen. Fimea on saamiensa ilmoituksien tietojen perusteella arvioinut syysuhteen ajallisen yhteyden sekä oireiden vakavuuden ja odotettavuuden ja luokitellut (ABON-luokitus) syysuhteen todennäköiseksi (A), mahdolliseksi (B), luokittelemattomaksi/ratkaisemattomaksi (O/O1) tai epätodennäköiseksi (N). Vakava haittavaikutus määritellään seuraavasti; ”vakavalla haittavaikutuksella tarkoitetaan hoidettujen eläinten kuolemaan johtavaa, henkeä uhkaavaa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtavaa vaikutusta, synnynnäistä epämuodostumaa tai pysyviin tai pidentyneisiin oireisiin johtavaa vaikutusta. Ihmiseen kohdistuvaa haittavaikutusta pidetään aina vakavana” (Fimean ohje 1/2014). Haittavaikutuksen odotettavuudella tarkoitetaan seuraavaa; ”odottamattomalla haittavaikutuksella tarkoitetaan haittavaikutusta, jonka luonne, voimakkuus tai seuraus ei ole yhdenmukainen eläinlääkevalmistetta koskevan valmisteyhteenvedon kanssa” (Fimean ohje 1/2014).

3.1.1 Tietojen kerääminen ilmoituksista

Tämän opinnäytetyön tekijä (MV) keräsi ilmoituksista seuraavat tiedot: kissojen ikä, paino, rotu, sukupuoli, rauhoituksen syy (toimenpide), epäilty lääkeaine, käytetty lääkeannos, lääkkeenantoreitti, muut lääkitykset, haittavaikutuksen oireet, oireiden hoitotoimenpiteet ja lääkitykset, aika oireiden ja lääkkeenannon välillä, mahdollinen röntgenkuvaus ja sen tulos, mahdolliset muut lausunnot (patologi), suoniyhteyden olemassaolo, selviytyminen oireista, Fimean luokittelu ja potilaan aiemmat kokemukset lääkeaineesta. Kissojen sukupuolesta ei ole huomioitu mahdollista kastreataiota tai sterilaatiota, koska tietoa ei ollut usein saatavilla. Lääkeannoksen suuruus laskettiin kissan ilmoitetun painon ja lääkkeen tilavuusyksikkönä ilmoitetun annoksen perusteella, mikäli painokiloja vastaavaa milligramma-annosta ei ollut erikseen mainittu. Kaikista ilmoituksista ei saatu oleellisia tietoja lääkeannoksen laskemiseksi. Opinnäytetyön tekijä (MV) luokitteli ja ryhmitteli keräämänsä tiedot suurempiin kokonaisuuksiin.

3.1.2 Epäiltyjen ja käytettyjen lääkeaineiden luokittelu

Eläinlääkärin epäilemä lääkeaine hättavaikutuksen aiheuttajana listattiin vaikuttavan aineen mukaan. Alfa-2-agonisteista eroteltiin omaksi ryhmikseen medetomidiini, deksmedetomidiini sekä ksylatsiini. Mikäli ilmoituksen tehnyt eläinlääkäri oli epäillyt hättavaikutuksen syyksi muuta lääkeainetta, oli se luokiteltu ryhmään muu kuin alfa-2-agonisti. Kissojen saamat muut lääkkeet listattiin lääkeryhmien perusteella. Meloksikaami ja karprofeeni yhdistettiin tulehduskipulääkkeiden ryhmäksi. Kaikki mikrobilääkkeet luokiteltiin yhdeksi ryhmäksi, samoin käytetyt opioidit. Nukutusaineista yleisimmin esille tullut ketamiini listattiin omana lääkeaineenaan. Muut käytetyt lääkeaineet olivat lähinnä yksittäisiä eikä niitä otettu yleisessä listauksessa huomioon. Tällaisia lääkeaineita olivat mm. propofoli, kortikosteroidit ja midatsolaami. Alfa-2-agonistien antoreitit jaettiin ilmoituksen tietojen perusteella lihaksensisäiseen, nahanalaiseen ja suonensisäiseen injektioon.

3.1.3 Oireiden ja niiden alkamisajankohdan luokittelu

Hättavaikutuksen oireet jaoteltiin yleisimmin esiintyvien oireiden mukaan ryhmiin. Hättavaikutusten oireita oli kuvattu vapaamuotoisesti sanallisessa tapahtumakuvauksessa, joten oirekuvaukset olivat hyvin moninaisia. Ryhmiä muodostettaessa määriteltiin tietyt ehdot, joiden mukaan kuvattu oire voitiin liittää suurempaan oirekokonaisuuteen. Auskultaatiossa rahinaksi luokiteltiin ilmoituksissa mainitut rahinat, nesteäänät ja keuhkoödeemalle tyypilliset hengityssäät sekä korostuneet hengityssäät. Opistotonus, kouristukset ja krampit luokiteltiin yleisluonteisesti krampeiksi. Erikseen mainittu takykardia eli sydämen syketiheyden nousu listattiin omaksi oireekseen, tähän ryhmään oli myös luokiteltu kaikki yli 200/min mainitut sydänsykefrekvenssit. Hengitysvaikeudet listattiin omaksi ryhmäkseen. Ilmoitusten tiedoista dyspneaksi laskettiin mm. vaikea tai vaikeutunut hengitys, mutta monesti esille tullutta raskasta hengitystä tai tiheämpää hengitystä ei katsottu hengitysvaikeudeksi. Limakalvojen sinerrys eli syanoosi listattiin erikseen, mikäli se oli mainittu ilmoituksessa. Nesterahinoiden lisäksi oireina havaittiin usein nestettä tai vaahtoa sieraimista tai suusta. Nämä oireet luokiteltiin omaksi ryhmäkseen ottaen huomioon kaikki nesteet (väritön, kirkas tai verensekainen) ja vaahdot suusta tai sieraimista.

Aikaa epäillyn lääkeaineen annostelun ja oireiden alkamisen välillä kuvattiin minuuteissa. Tätä tietoa ei ollut saatavilla kaikissa ilmoituksissa. Mikäli ilmoituksessa oli mainittu, että oireet alkoivat esirauhoituksen, nukahtamisen tai kanyloinnin jälkeen oletettiin oireiden alkamisen ajaksi 20 minuuttia. Mikäli oireiden oli mainittu alkaneen propofolin antamisen jälkeen, oletettiin ajaksi 40 minuuttia. Esimerkiksi deksmedetomidiniin valmisteyhteenvedossa mainitaan lääkkeen rauhoittavan vaikutuksen alkavan viimeistään 15 minuutin kuluttua lääkkeen annostelusta. Tämän vuoksi oletettiin, että nukahtaminen ja kanylointi tapahtuivat viimeistään 20 minuutin kuluttua. Propofolin annostelun aikaväliksi päätettiin 40 minuuttia, koska oletettiin, että anestesian induktio tai ylläpito oli ehtinyt alkaa kyseisen ajan kuluttua.

3.1.4 Hoitotoimenpiteiden luokittelu

Hoitotoimenpiteet ja käytetyt lääkkeet luokiteltiin yksittäin tai ryhminä niiden yleisyyden mukaan. Elvytys luokiteltiin yhtenä kokonaisuutena, johon kuuluivat kaikki elvytystoimiin katsottavat toimenpiteet ja lääkkeet. Tällaisia toimenpiteitä olivat mm. sydänhieronta, ventilointi ja elvytyksen maininta ilman täsmennyksiä. Lääkkeistä elvytykseksi katsottiin adrenaliinin tai atropiinin käyttö. Erillisenä toimenpiteenä luokiteltiin kissan intubaatio sekä hapen anto joko hengitysputken tai maskin avulla. Lääkeaineista yksittäin ryhmiteltiin useasti ilmennyt furosemidin ja atipametsolin käyttö. Kortikosteroidit eroteltiin myös omaksi ryhmäkseen. Oireiden hoidossa käytettyjen lääkkeiden annoksiin ei kiinnitetty huomiota.

3.1.5 Kuolemaan johtaneiden syiden luokittelu

Oireiden ja patologin lausunnon perusteella kuolinsyyksi luokiteltiin joko sydän-, keuhko- tai verenkiertoperäinen syy tai muu kuolemaan johtanut syy. Mikäli oireista ei voitu selkeästi arvioida kuolemaan johtanutta syytä eikä patologin lausuntoa ollut käytettävissä, ei kuolinsyytä katsottu olevan riittävästi tietoa. Tapahtumien lopputulokset luokiteltiin ilmoitusten tietojen perusteella seuraavasti: selviytyi/ kuoli/ ei tiedossa. Lääkkeellisesti lopetettuja kissoja ei eroteltu muista kuolleista yksilöistä.

3.1.6 Keuhkoödeeman diagnosointi haittavaikutusilmoitusten tietojen perusteella

Keuhkoödeemadiagnoosi määriteltiin patologin lausunnon, röntgendiagnoosin tai tyypillisten oireiden perusteella. Keuhkoödeemadiagnoosi kirjattiin varmaksi tai epävarmaksi. Mikäli tarvittavia tietoja ei ollut saatavilla, ei kyseistä ilmoitusta arvioitu.

Oireiden alkamisen ja potilaan tilan stabiloiduttua useammat kissat oli röntgenkuvattu. Röntgenkuvaus luokiteltiin erillisenä toimenpiteenä omaksi ryhmäkseen. Röntgenkuvauksen kohteena oli poikkeuksetta rintaontelo ja erityistä huomiota kiinnitettiin keuhkokuvioitukseen. Haittavaikutusilmoituksissa ei ollut erillisiä röntgenlausuntoja vaan oletuksena oli, että ilmoituksen tehnyt eläinlääkäri on tulkinnut ja diagnosoinut kuvat itse. Röntgenkuvista oli usein mainittu vain röntgendiagnoosi (esim. keuhkoödeema, keuhkopöhö), jolloin tarkempaa kuvausta keuhkokuvioituksesta tai sydämen koosta ei ollut saatavilla. Sydämen ultraäänitutkimus oli suoritettu vain muutamalle potilaalle. Ultraäänitutkimusta ei siten eritelty omaksi ryhmäkseen.

Mikäli haittavaikutusilmoituksessa oli patologin lausunnon perusteella kuolinsyynä keuhkoödeema, kirjattiin diagnoosi varmaksi keuhkoödeemaksi. Myös röntgendiagnoosin perusteella keuhkoödeeman diagnoosi kirjattiin varmaksi, vaikka haittavaikutusilmoituksessa ei ollut lainkaan mainittu kissan oirekuva.

Tyypillisiksi oireiksi katsottiin ilmoituksessa maininta verensekaisesta nesteestä/vaahdosta suusta tai sieraimista, hengitysvaikeudesta ja auskultoiden kuultavasta rahinasta. Keuhkoödeeman diagnoosi katsottiin varmaksi, mikäli ilmoituksessa esiintyi kaikki edellä mainitut oireet. Edellä mainittujen oireiden lisäksi kissalla saattoi esiintyä myös muita oireita, esimerkiksi limakalvojen sinerrystä ja hengityskatkoksia. Myös vähäisemmillä oireilla katsottiin keuhkoödeeman kriteerien täyttyvän, jolloin diagnoosi kirjattiin epävarmaksi. Jos haittavaikutusilmoituksessa oli mainittu hengitysvaikeus ja keuhkoista auskultoiden kuultava rahina, niin diagnoosi kirjattiin epävarmaksi. Haittavaikutusilmoituksissa mainittu raskas hengitys ei yksinään riittänyt keuhkoödeeman varmaksi tai epävarmaksi diagnoosiksi. Muilla oireyhdistelmillä esiintyneitä kissoja ei kirjattu keuhkoödeemadiagnoosilla. Mikäli esitiedoissa ei ollut mainintaa perussairaudesta, on oletettu, että kissat ovat olleet kliinisen yleistutkimuksen ja omistajan kertoman perusteella perusterveitä.

3.1.7 Haittavaikutusilmoitusten tiedot nesteytyksen mahdollisuudesta

Tutkimuksessa selvitettiin myös kanyylin ja sitä kautta nesteytyksen mahdollisista vaikutusta oireisiin ja niiden alkamiseen. Jos esilääke oli annettu lihaksensisäisesti, eikä ilmoituksessa ollut mainintaa suonensisäisestä lääkityksestä, oletettiin, että kissalla ei ollut kanyyliä eikä se siten todennäköisesti ollut saanut suonensisäistä nesteytystä. Mikäli hoitotoimenpiteissä taas oli maininta suonensisäisesti annetuista lääkeaineista, oletettiin, että kissalla oli ollut kanyyli ja siten nesteytys oli mahdollinen. Mikäli ilmoituksessa oli mainittu, että oireet olivat alkaneet pian esilääkityksen jälkeen eli alle 10 minuutin kuluessa, oletettiin, ettei kanylointia oltu vielä ehditty suorittaa. Mikäli ilmoituksessa oli maininta, että oireet alkoivat kanyloinnin yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen, oletettiin, ettei nesteytys ollut mahdollinen ennen oireiden alkamista. Mahdollista nesteytysnopeutta tai kissan saamaa kokonaisnestemäärää ei huomioitu sillä näitä tietoa ei ilmoitusten perusteella ollut saatavilla.

3.1.8 Haittavaikutusten arviointi Fimeassa

Fimean arviointi perustui epäillyn lääkeaineen ja oireiden alkamisen ajalliseen yhteyteen, oireiden vakavuuteen ja oireiden odotettavuuteen. Edellä kuvatusti syysuhteet luokiteltiin todennäköisiksi, mahdollisiksi, luokittelemattomiksi ja epätodennäköisiksi. Syysuhteiden epäselvyys ja luokittelemattomuus johtui usein haittavaikutusilmoituksen riittämättömistä tiedoista tai tutkimuksista. Ilmoitetun haitan oli katsottu olevan vakava tai ei vakava oireiden perusteella. Oireiden odotettavuus perustui käytetyn lääkeaineen todettuihin ja sitä kautta valmisteyhteenvedosta löytyneisiin haittavaikutuksiin. Haitan odotettavuus perustui lääkeaineen odotettuihin haittavaikutuksiin, jotka mainitaan kunkin lääkeaineen valmisteyhteenvedossa. Mikäli valmisteyhteenvedossa oli maininta haitasta, oli haitta odotettu. Odottamaton haitta ilmeni silloin, kun sitä ei ollut mainittu lääkeaineen valmisteyhteenvedossa.

3.2 Tilastolliset menetelmät

Haittavaikutusilmoituksista saadut tiedot koottiin taulukkolaskentaohjelman avulla (Microsoft Office Excel 2007). Tilastollisen analyysin tekoon käytettiin SPSS-ohjelmaa (Statistical Package for the Social Sciences, versio 22).

Kaikkien hättavaikutuſilmoitusten kiſſojen iät ja painot kirjattiin. Keuhkoödeemaksi diagnoſoitujen kiſſojen lukumäärä laskettiin varmoissa ja epävarmoissa tapauksissa. Oireiden alkamiſen ja lääkkeenannon välinen aika arvioitiin kaikista ilmoituksista ja 61 keuhkoödeematapauksesta. Kanyylin olemassaolo ja oireiden alku kanyloitaessa kirjattiin keuhkoödeemasta kärsineillä kiſſoilla (n=61). Epäiltyjen lääkeaineiden määrät kirjattiin. Hättavaikutuſilmoituksissa ilmoitetut lääkeaineiden ſuurimmat ja pienimmät annokset kirjattiin keuhkoödeemasta kärsineillä kiſſoilla. Lääkeaineen annos (mg/kg) laskettiin hättavaikutuſilmoituksen tietojen perusteella, mikäli ſitä ei ollut erikseen ilmoitettu ja laskentaa varten oli kerrottu oleelliset tiedot (paino, lääkeaineen millilitra-annos, lääkeaineen käytetty vahvuus). Keuhkoödeemaksi diagnoſoitujen kiſſojen oireiden (dyspnea, rahina, verensekainen vaahto, kramppi/opistotonuſ, ſyanooſi, atrymia) ja röntgenkuvauksen ſuorittamiſen lukumäärä laskettiin. Fimean luokittelemat ſyysuhteet, odotettavuus ja vakavuus kirjattiin keuhkoödeemaksi diagnoſoiduilla kiſſoilla.

Lääkkeenannon ja oireiden alkamiſen väliſtä aikaa verrattiin Mann-Whitney teſtillä keuhkoödeemasta ſelviytyneiſiin ja kuolleiſiin kiſſoihin (n=61). Ristiintaulukoinnilla verrattiin Fisherin ekſaktin teſtin avulla keuhkoödeemasta kärsineiden kiſſojen oireita niiden toipumiseen tai kuolemaan (n=61). Liſäksi T-teſtillä verrattiin kiſſojen rodun, iän ja painon merkityſtä keuhkoödeemasta ſelviytymiseen. Tulosta pidettiin tilaſtollieſti merkitſevänä, mikäli p-arvo oli alle 0,05.

4 TULOKSET

Alfa-2-agoniſtien käyttöön liittyviä hättavaikutuſilmoituksia oli tehty 11 vuoden aikana yhteensä 89 kappaletta. Hättavaikutuſilmoituksissa eſiintyneiden kiſſojen ikä vaihteli 1-16 vuoden välillä ja niiden paino 2-7 kilogramman välillä.

Hättavaikutuksista hengityſtieoireita koſkeneet ilmoitukset olivat ſelkeäſti yleieſempiä. Keuhkoödeemadiagnooſi määriteltiin 39 kiſſalle ja epävarmana diagnooſi 22 kiſſalle. Keuhkoödeemaa epäiltiin ſiis yhteensä 61 kiſſalla. Keuhkoödeemaan viittaavia löydöksiä ei todettu 26 kiſſalla, kahdeſta kiſſaſta ei tietoa voitu varmuudella arvioida.

Näillä 26 kissalla oireina oli kuvattu mm. sydän- ja hengityspysähdyksiä, kramppeja ja raskasta hengitystä. Muita hättäväsiklusilmoituksissa mainittuja oireita olivat mm. oksentelu, hidas herääminen, eksitaatio, huonovointisuus, silmien punoitukset sekä luomien turvotukset.

Hättäväsiklusilmoituksissa esiintyi kymmenen eri kissarotua. Kaikista ilmoituksista kotikissoja oli 46 kappaletta. Muita rotuja esiintyi alle kymmenen kappaletta kussakin rodussa. Rotutietoa ei ollut saatavilla yhdeksässä ilmoituksessa. Saadut tulokset eivät eronneet merkitsevästi kissarotujen välillä. Kissan ikä tai paino ei liittynyt merkitsevästi keuhkoödeeman esiintymiseen.

Tutkimuksessa kiinnitettiin erityistä huomiota kissoihin, joilla oli raportoitu keuhkoödeemaan viittaavia oireita (n=61). Näistä kissoista kolmella röntgendiagnoosina oli keuhkoödeema, mutta oirekuvasta ei ollut mainintaa. Taulukossa 1 on esitetty keuhkoödeemaksi diagnosoiduilla kissoilla hättäväsiklusilmoituksissa raportoidut oireet. Jokaisen oireen kohdalla on kuvattu kissojen lukumäärä ja oireen esiintyvyys.

Taulukko 1. Erilaisten oireiden (kpl) esiintyminen kissoilla, joilla oli raportoitu ainakin yksi keuhkoödeemiin viittaava oire (n = 61).

	Dyspnea	Syanoosi	Takykardia	Rahina keuhkoissa	Kramppi/ opistotonus	Arytmia	Verensekainen vaahto/neste
Esiintyi	27	13	4	39	26	8	12
Ei esiintynyt	31	45	54	19	32	50	46
Ei tietoa	3	3	3	3	3	3	3

Röntgenkuvaus oli suoritettu yhteensä 21:lle keuhkoödeemaan viittaavista oireista kärsineille kissoille. Kuvauskohteena oli ollut rintaontelo ja suurimman osan röntgendiagnoosina oli keuhkoödeema tai maininta keuhkojen nestepitoisuudesta. 30 kissan kohdalla ei ollut mainintaa röntgenkuvauksesta ja 10 kissan tapauksessa oli maininta, ettei röntgenkuvausta ollut suoritettu.

Käytettyjen kriteerien mukaisesti kanyylin voitiin olettaa olleen 44:llä keuhkoödeemaan viittaavista oireista kärsineillä kissoilla. Näistä 19:n oireet kuitenkin alkoivat kanyloinnin yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen. Kanyyli puuttui käytettyjen kriteerien mukaan seitsemältä potilaalta. Kymmenestä tapauksesta ei voitu päätellä kanyylin olemassaoloa.

Kaikista 89 kissasta medetomidiinia oli saanut 57 kissaa, deksmedetomidiinia 30 kissaa ja ksylatsiinia 2 kissaa. Keuhkoödeemaksi diagnosoidut kissat olivat saaneet deksmedetomidiinia tai medetomidiinia. Yhtään keuhkoödeemaa ei havaittu ksylatsiinia saaneilla kissoilla.

Keuhkoödeemaksi diagnosoiduilla kissoilla medetomidiinin (1 mg/ml) käytetyt annokset vaihtelivat välillä 0,018-0,13 mg/kg. Deksmetomidiinin (0,5 mg/ml) annokset olivat välillä 0,008-0,047 mg/kg.

Keuhkoödeemaksi diagnosoiduista kissoista lääkkeenannon ja oireiden välinen aika pystyttiin arvioimaan 44 tapauksessa. Aika vaihteli yhdestä minuutista 1440 minuuttiin, mediaani oli 15 minuuttia. Lääkkeenannon ja oireiden välisen ajan mediaani oli kuolemaan johtaneissa tapauksissa 10 minuuttia, kun taas toipuneilla se oli 15 minuuttia. Tämä tieto pystyttiin arvioimaan 40 keuhkoödeematapauksesta, neljässä tapauksessa tietoa toipumisesta tai kuolemasta ei ollut saatavilla. Suurimmassa osassa tapauksia lääke oli annosteltu lihaksensisäisesti. Yksittäisissä tapauksissa oli käytetty sekä lihaksensisäistä että suonensisäistä annostelua. Muutamissa tapauksissa lääkeaineen antoreittiä ei ollut mainittu.

Keuhkoödeemaksi diagnosoiduilla kissoilla (n=61), joilla oli raportoitu ainakin yksi keuhkoödeemaan viittaava oire, havaittiin kuolemaan johtaneissa tapauksissa useammin verensekaista vaahtoa sekä auskultaatiossa keuhkoista kuultavaa rahinaa ($p < 0,05$). Muiden oireiden kohdalla tilastollista merkitsevyyttä ei havaittu.

Fimea luokitteli 61 keuhkoödeemaksi diagnosoiduista tapauksista vakavaksi 60 tapausta, vain yhtä tapausta ei todettu vakavaksi. Näistä tapauksista 58 todettiin odotetuiksi, odottamattomina pidettiin kolmea tapausta. Fimean luokittelemat syysuhteet on ilmoitettu taulukossa 2.

Taulukko 2. Fimean hättavaikutusilmoitustietojen arvioinnin perusteella tekemät syysuhdeluokitukset keuhkoödeemaksi diagnosoiduilla kissoilla (n=61).

Syysuhde	Tapausten määrä (kpl)
Todennäköinen	11
Epätodennäköinen	0
Mahdollinen	47
Luokittelematon	3
Yhteensä	61

5 POHDINTA

Hättavaikutusilmoituksissa suurin osa alfa-2-agonisteja saaneiden kissojen ongelmista käsitteli hengitystieoireita. Arvioidun aineiston kissoista yli puolet kärsi keuhkoödeeman kliinisistä oireista. Kirjallisuudessa keuhkoödeeman kliininen diagnoosi määritellään yskän, kiihtyneen hengitystiheyden, hengitysvaikeuden ja mahdollisesti keuhkoista kuultavan rahinan mukaan (Hawkins 2009). Tutkimuksessa sovellettiin osittain tätä määritelmää, mutta keuhkoödeeman diagnoosi määriteltiin tutkimuksessa myös vähäisemmillä löydöksillä. On siis mahdollista, että mukana oli vääriä positiivisia diagnooseja. Keuhkoödeeman differentiaalidiagnooseja ovat mm. allergiset reaktiot, tulehdukselliset sairaudet, sydänperäiset syyt tai kasvaimelliset sairaudet (Hawkins 2009). Keuhkoödeemaan taustasyyn selvittämiseksi vaaditaan perusteellinen yleistutkimus, röntgen- ja tarvittaessa ultraäänidiagnostiikkaa sekä muita diagnostisia menetelmiä (Glaus ym. 2011). Hättavaikutusilmoituksien antamien tietojen perusteella keuhkoödeeman diagnoosi ei ole aukoton virallisten röntgen-, ultraääni- sekä patologilauseuntojen puuttuessa. On siis mahdollista, että keuhkoödeeman kliinisen diagnoosin taustasyynä on voinut olla osassa tapauksista myös lääkeaineista riippumaton syy. Esimerkiksi hypertorfista tai restriktiivistä kardiomyopatiaa eli sydänlihassairautta sairastavilla kissoilla 20 prosentilla ei ole sydämessä auskultoiden kuultavia muutoksia (Rush ym. 2002). Payne ym. (2010) totesivat, että sivuääntä ei ole kuultavissa n. 11 prosentilla kardiomyopatiaa sairastavista

kissoista. On siis mahdollista, että kliinisesti terveillä kissoilla on mahdollisia sydänperäisiä muutoksia, jotka eivät ole auskultoiden kuultavissa.

Keuhkoödeemaksi diagnosoiduilla kissoilla lääkkeenannon ja oireiden välisen ajan voidaan tutkimuksen perusteella todeta vaihtelevan huomattavasti minuuteista jopa muutamaan päivään. Keskimääräinen aika annostelun ja oireiden välillä oli 15 minuuttia, eli oireet alkoivat usein melko nopeasti lääkkeenannon jälkeen. Potilasta ei siis pidä jättää rauhoittumaan ilman valvontaa, sillä oireet voivat alkaa potilaan ollessa yksin, ilman nopeasti saatavilla olevaa apua.

Kliinisesti terveet kissat näyttävät sietävän koiria huomattavasti suurempia annoksia suonensisäisiä nesteitä (Adamantos 2015). Tämä saattaa johtua suhteellisesta ylinesteytyksestä, koska kissoilla on koiria pienempi veritilavuus sekä huono sopeutumiskyky suurentuneeseen suonensisäiseen volyymiin (Rush ym. 2002, Paige ym. 2009, Adamantos 2015). Lisäksi asiaan saattavat vaikuttaa kardiomyopatioiden suurehko esiintyvyys kliinisesti oireettomilla kissoilla (Rush ym. 2002, Paige ym. 2009, Payne ym. 2010, Adamantos 2015). Haittavaikutusilmoitusten perusteella voitiin arvioida, kuinka monella keuhkoödeemaksi diagnosoidulla kissalla oli todennäköisesti ollut kanyyli ennen oireiden alkamista. Täten voitiin arvioida, oliko suonensisäinen nesteytys mahdollisesti vaikuttanut oireiden alkamiseen. Monissa tapauksissa kissat eivät olleet voineet saada suonensisäistä nesteytystä ennen kuin oireet olivat alkaneet (19 kpl). Näissä tapauksissa oireet olivat alkaneet ennen kanylointia, kanyloinnin yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen, joten suonensisäisen ylinesteytyksen mahdollisuutta ei ole ollut. Voidaan siis olettaa, että keuhkoödeeman esiintyminen ei selity kissojen ylinesteytyksellä vaan asiaan vaikuttavat muutkin tekijät.

Keuhkoverenkierron hydrostaattinen paine vaikuttaa merkittävästi keuhkoödeeman muodostumiseen (Demling ym. 1993). Neurogeenisessä ödeemassa keuhkoverenkierron hydrostaattinen paine kasvaa aivorungon adrenergisen aktivaation seurauksena (Sedy ym. 2008). Alfa-2-agonistien vaikutusta aivorungon adrenergisiin reseptoreihin sekä keuhkoverenkierron hydrostaattiseen paineeseen ei ole yleisesti tutkittu. Alfa-2-agonisteilla saattaisi kuitenkin olla vaikutusta keuhkoverenkierron hydrostaattiseen paineeseen ja neurogeenisen ödeeman muodostumiseen. Aiheesta tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia yhteyden selvittämiseksi.

Haittavaikutusilmoitusten tietojen välillä oli huomattavia eroja. Osassa ilmoituksista ei ollut mainittu lainkaan oirekuvaa vaan ilmoitettu vain esim. röntgendiagnoosi. Oireiden kuvailussa oli käytetty moninaista sanastoa ja sen tulkinnassa jouduttiin käyttämään usein yleistäviä ilmaisuja. Esimerkiksi hengitystieoireita ja hengitysvaikeutta oli kuvailtu monin eri termein. Osassa ilmoituksissa toistui kuitenkin melko samanlainen oiretyyppi, vaikka ilmoituksen tehnyt eläinlääkäri sai vapaasti kuvailla oireilta. Yleisimpänä oiretyyppinä oli keuhkoödeeman kliinisistä oireista kärsineet kissat, joilla oireet alkoivat alle puolessa tunnissa alfa-2-agonistin annon jälkeen.

Haittavaikutusilmoitukset ovat muuttuneet vuosien varrella. Alkuun ilmoitustyyppi oli varsin vapaamuotoinen, jolloin ilmoittaja (eläinlääkäri) sai vapaamuotoisesti kuvailla ilmennyttä haittaa. Myöhemmin on vakiintunut tarkempi lomakemuotoinen tyyli, jolloin ilmoitusten vertailu on helpompaa. Ilmoitusten vertailu oli haastavaa, koska ilmoituksissa ei ollut yhtenäistä tyyliä. Ilmoituksista ei siten saatu kaikkia haluttuja tietoja. Tulosten kannalta oleellisempaa kuitenkin oli ilmoitukseen kirjoitettujen tietojen puutteellisuus. Yleisenä heikkoutena ilmoituksissa olikin raportoinnin tarkkuus. Yhdentoista vuoden ajanjaksolla ilmoituksia oli tehty suhteellisen vähän, siksi onkin tärkeää painottaa suomalaisille eläinlääkäreille haittavaikutusten raportoinnin tärkeyttä ja merkitystä sekä tietojen täsmällisyyttä ja oireiden tarkkaa kuvausta.

Oireet johtivat kissan kuolemaan merkitsevästi useammin, jos kissalla oli havaittu keuhkoista kuultavaa rahinaa tai verensekaista vaahtoa/nestettä suusta tai sieraimista. Näiden oireiden voidaan olettaa olevan muita oireita vakavampia. Lisäksi nopeammin alkaneet oireet johtivat useammin kissan menehtymiseen. Tämän perusteella voidaan olettaa, että mitä nopeammin oireet alkavat sitä vakavampia ne merkitykseltään ovat. On huomioitava, että kaikista ilmoituksista tarkkaa oireiden alkamisen ja lääkkeenannon välistä aikaa ei ollut saatavilla ja annettujen tietojen perusteella käytettiin myös oletettuja oireiden alkamisajankohtia.

Deksmedetomidinin suositusannos valmisteyhteenvedon mukaan kissalle on 0,04 mg/kg lihaksensisäisesti. Ilmoitusten perusteella suurin käytetty kokonaisannos oli 0,047 mg/kg, mikä oli ohjeannosta vain hieman suurempi. Annoksen suuruus ei kuitenkaan ollut yhteydessä kissan selviytymiseen, joten yksittäiset ohjeannosta suuremmat annokset eivät näyttäneet olevan keuhkoödeeman kannalta oleellisia riskitekijöitä.

Alfa-2-agonisteja koskevien tutkimusten mukaan ne eivät aiheuta merkitseviä muutoksia hengityselimistön toimintaan kissoilla (Ansah ym. 1998, Selmi ym. 2003, Granholm ym. 2006). Suurin osa haittavaikutusilmoituksista kuitenkin käsitteli hengityselimistöön kohdistuneita oireita ja yli puolella ilmoituksen kissoista havaittiin ainakin yksi keuhkoödeemaan viittaava oire. Alfa-2-agonistien valmisteyhteenvedoissa mainitaan keuhkoödeema niiden harvinaisena haittavaikutuksena. Harvinaiset haittavaikutukset ilmenevät usein vasta, kun lääkeainetta käytetään suurille potilasmäärille. Haittavaikutusta pidetään harvinaisena kun useampi kuin yksi, mutta alle kymmenen 10 000:stä eläimestä kokee haitan (Eudralex 2006). Myyntilupaa edeltävissä tutkimuksissa eläinmäärät ovat sen verran pieniä, että esille tulevat vain yleisimmät haitat, jotka kirjataan valmisteyhteenvedoon ja jotka siten ovat odotettuja. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen valmisteiden turvallisuutta seurataan haittavaikutusseurannan avulla ja hälyttävän signaalin ilmaantuessa voidaan edellyttää valmisteyhteenvedon päivittämistä haittavaikutusten osalta. On mahdollista, että hengitystieoireet korostuvat, kun alfa-2-agonisteja annetaan muiden anesteettien ja opioidien kanssa (Sinclair 2003). Sydän- ja verisuoniperäiset haittavaikutukset ovat kuitenkin yleisesti tunnettuja ja tutkittuja (Ansah ym. 1998, Lamont ym. 2001, Selmi ym. 2003, Granholm 2006).

Eläinlääkärien tulisi tulevaisuudessa kiinnittää huomiota haittavaikutusilmoitusten huolelliseen täyttämiseen. Tutkimuksen perusteella ilmoituksissa oli havaittavissa puutteita sekä huomattavia eroja raportoinnin laajuudessa ja tarkkuudessa. Jotta annetut tiedot olisivat keskenään yhtenäisemmät ja helpommin vertailtavissa, olisi hyvä, että haittavaikutusilmoituslomake ohjaisi sen täyttäjää paremmin. Vapaan sanan määrää voisi olla hyödyllistä rajoittaa, jotta tulkinnanvaraisuus vähenisi. EU:n alueella on yhteinen haittavaikutusilmoituslomake, jonka muuttaminen ei ole helppoa.

6 KIRJALLISUUSLUETTELO

ABON-luokitus. Eudralex Volume 9B of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union -Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use, October 2011. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/vol_9b_2011-10.pdf, haettu 6.4.2015.

Adamantos S. Pulmonary edema. Teoksessa: Silverstein D, Hopper K. Small animal critical care medicine 2.p.. Saunders 2015; 116-120.

Allen DG, Dyson DH, Pascoe PJ, O'Grady RM. Evaluation of xylazine-ketamine hydrochloride combination in the cat. Can J Vet Res 1986; 50; 23-26.

Ambrisko TD, Hikasa Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. Can J Vet Res 2002; 66: 42-49.

Ambrisko TD, Hikasa Y. The antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on stress-related neurohormonal and metabolic responses induced by medetomidine in dogs. Can J Vet Res 2003; 67: 64-67.

Ambros B, Duke T. Effect of low dose ketamine infusions on thermal mechanical thresholds in conscious cats. Vet Anaesth Analg 2013; 40: 76-82.

Amend JF, Klavano PA. Xylazine: A new sedative-analgesic with predictable emetic properties in the cat. Vet Med. Small Anim. Clin. 1973; 68:741-742

Angel I, Niddam R, Langer SZ. Involvement of alpha-2 adrenergic receptor subtypes in hyperglycemia. J Pharmacol Exp Ther 1990; 254: 877–882.

Ansah OB, Raekallio M, Vainio O. Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. J Vet Pharmacol Therap 1998; 21: 380-387.

Ansah OB, Raekallio M, Vainio O. Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects. *J Vet Pharmacol Ther* 2000; 23: 1-8.

Antonaccio MJ, Robson RD, Kerwin L. Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor reflex activity after xylazine (2-(2,6-dimethylphenylamino)-4-H-5,6-dihydro-1,3-thiazine) in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 1973; 23: 311-316.

Benson GJ, Thurmon JC, Neff-Davis CA. Effect of xylazine hydrochloride upon plasma glucose and serum insulin concentration in adult pointer dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984;20:791-794.

Benson GJ, Wheaton LG, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Olson WA, Davis CA. Postoperative catecholamine response to onychectomy in isoflurane-anesthetized cats: Effect of analgesics. *Vet Surg* 1991; 20: 222–225.

Boutureira J, Trim CM, Cornell KK. Acute pulmonary edema after diazepam-ketamine in dog. *Vet Anaest Analg* 2007; 34: 371-376.

Brodbelt D. A review of perioperative mortality in small animal anaesthesia. *Vet J* 2009; 182: 152-161.

Burton SA, Lemke KA, Ihle SL, Mackenzie AL. Effects of medetomidine on serum insulin and plasma glucose concentration in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1997; 58: 1440-1442.

Burton SA, Lemke KA, Ihle SL, Mackenzie AL. Effects of medetomidine on serum osmolality; urine volume, osmolality and pH; free water clearance; and fractional clearance of sodium, chloride, potassium and glucose in dogs. *Am J Vet Res* 1998; 59: 756-761.

Clarke KW, Hall LW. A survey of small animal practice in small animal practice. AVA/BSAVA report. *J Vet anaes* 1990; 17: 4-10.

Clineschmidt BV, Pettibone DJ, Lotti VJ, Hucker HB, Sweeney BM, Reiss DR, Lis EV, Huff JR, Vacca J. A peripherally acting alpha-2 adrenoceptor antagonist: L-659,066. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 245: 32–40.

Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 948-952.

Cullen LK. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *Br Vet J* 1996; 152: 519-535.

Demling RH, LaLonde C, Ikegami K. Pulmonary edema: pathophysiology, methods of measurement, and clinical importance in acute respiratory failure. *New Horiz* 1993; 1: 371-380.

Dodam JR, Branson KR, Martin DD. Affects of intramuscular sedative and opioid combinations on tear production in dogs. *Vet Ophthalmol*, 1998; 1: 57-59.

Drobatz KJ, Saunders HM, Pugh CR, Hendricks JC. Noncardiogenic pulmonary oedema in dogs and cats: 26 cases (1987-1993). *J Am Vet Med Assoc*. 1995; 206: 1732-1736.

Ead H. Review of laryngospasm and noncardiogenic pulmonary oedema. *Dynamics*. 2003, 14: 9-12.

Escobar A, Pypendop BH, Siao KT, Stanley SD, Ilkiw JE. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2012; 35: 163-168.

Eudralex 2006. Guideline on preparation of Summary of Product Characteristics SPC-Pharmaceuticals for veterinary medicinal products (revision 2 - 07/2006).

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-6/c/spcpharmaceuticals_10-072006_en.pdf,
haettu 6.4.2015.

Fagerholm V, Grönroos T, Marjamäki P, Viljanen T, Scheinin M, Haaparanta M. Altered glucose homeostasis in alpha2A-adrenoceptor knockout mice. Eur J Pharmacol 2004; 505: 243–252.

Fairbanks CA, Stone LS, Kitto KF, Nguyen HO, Posthumus IJ, Wilcox GL. Alpha2c-Adrenergic receptors mediate spinal analgesia and adrenergic-opioid synergy. J Pharmacol Exp Ther 2002; 300: 282-290.

Ferasin L. Feline myocardial disease 1: classification, pathophysiology and clinical presentation. J Feline Med Surg 2009; 11: 3-13.

Fimea 2015. <http://www.fimea.fi/laaketieto/valmisteyhteenvetot/elainlaakkeet>, haettu 6.4.2015.

Fimean ohje 1/2014.

http://www.fimea.fi/download/26149_Haittavaikutusohje_1_2014_elaimet.fi.pdf,
haettu 6.4.2015.

Firdose R, Elamin EM. Pulmonary oedema secondary to dynamic tracheal collapse. J Bronchology 2004; 11: 118-121.

Garcia-Villar R, Toutain PL, Alvinerie M, Ruckebusch Y. The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: An interspecies study. J Vet Pharmacol Ther 1981; 4: 87-92.

Gellai M, Edwards RM. Mechanism of alpha-2 adrenoceptor agonist-induced diuresis. Am J Physiol 1988; 255: 317-323.

Ghaffari MS, Abdolali M, Bokaie S. Affect on acepromazine or xylazine on tear production as measured by schirmer tear test in normal cats. Vet Ophthalmol, 2010; 13: 1-3.

Glaus TM, Schellenberg S, Lang J. Cardiogenic and non-cardiogenic pulmonary oedema - pathomechanisms and causes. *Eur J Comp Anim Pract* 2011; 21: 191-195.

Golden AL, Bright JM, Daniel GB, Cardiovascular effects of the alpha-2-adrenergic receptor agonist medetomidine in clinically normal cats anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 1998; 59: 509-513.

Granholm M., McKusick BC, Weterholm FC, Aspegren J. Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. *Vet Anaesth Analg* 2006, 33: 214-223.

Grossman A, Weerasuriya K, Al-Damluji S, Turner P, Besser GM. Alpha₂-adrenoceptor agonists stimulate growth hormone secretion but have no acute effects on plasma cortisol under basal conditions. *Horm Res* 1987; 25: 65–71.

Guo TZ, Tinklenberg J, Olikar R, Maze M. Central alpha 1-adrenoceptor stimulation functionally antagonizes the hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Anesthesiology* 1991; 75: 252-256.

Hall LW, Clark KW, Trimm CM. Principles of sedation, analgesia and premedication. Teoksessa: Hall LW, Clark KW, Trimm CM. (toim.) *Veterinary anaesthesia*. 11.p. W.B. Saunders, Lontoo, 2013: 79-100.

Haskins SC, Patz JD, Farver TB. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. *Am J Vet Res* 1986; 47: 636-641.

Haskins SC, Peiffer RL, Stowe CM. A clinical comparison of CT1341, ketamine and xylazine in cats. *Am J Vet Res* 1975; 36: 1537-1543.

Hatch RC, Kitzman JV, Zahner JM. Comparison of five preanesthetic medicaments in thiopental-anesthetized cats: Antagonism by selected compounds. *Am J Vet Res* 1984; 45: 2322-2327.

Hawkins EC. Disorders of the pulmonary parenchyma and vasculature. Teoksessa Nelson RW, Couto CG; Small animal internal medicine 4.p. Mosby Elsevier, Missouri 2009: 302-322.

Hikasa Y, Takase K, Ogasawara S. Evidence for the involvement of α_2 -adrenoceptors in the emetic action of xylazine in cats. Am J Vet Res 1989; 50: 1348–1351.

Hillaire-Buys D, Gross R, Blayac JP, Ribes G, Loubatieres-Mariani MM. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists on insulin secreting cells and pancreatic blood vessels: comparative study. Eur J Pharmacol 1985; 117: 253-257.

Honkavaara JM, Restitutti F, Raekallio MR, Kuusela EK, Vainio OM. The effects of increasing doses of MK-467, a peripheral alpha2-adrenergic receptor antagonist, on the cardiopulmonary effects of intravenous dexmedetomidine in conscious dogs. J Vet Pharmacol Ther 2011; 34: 332– 337.

Jarvis N, England GC. Reversal of xylazine sedation in dogs. Vet Rec 1991; 128: 323-325.

Kanada T, Hikasa Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy cats. Can J Vet Res 2008; 72: 278-286.

Karabagl M, Ozer K, Sahin I. The effects of xylazine-ketamine anesthesia on intraocular pressure in dogs. Veteriner Fakultesi Dergisi (Istanbul) 2014; 40: 260-263.

Kerr LY. Pulmonary oedema secondary to upper airway obstruction in the dog, a review of nine cases. J Am Anim Hosp Assoc. 1989; 25: 207-212.

Klide AM, Calderwood HW, Soma LR. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. Am J Vet Res 1975; 36: 931-935.

Ko JCH, Austin BR, Barletta M, Weil AB, Krimins RA, Payton ME. Evaluation of dexmedetomidine and ketamine in combination with various opioids as injectable

anesthetic combinations for castration in cats. J Am Vet Med Assoc 2011; 239: 1453-1461.

Ko JCH, Mandsager RE, Lange DN, Fox SM. Cardiorespiratory responses and plasma cortisol concentrations in dogs treated with medetomidine before undergoing ovariohysterectomy. J Am Vet Med Assoc 2000; 217: 509–514.

Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, Falc I, Mölsä S, Vainio O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. J Vet Pharmacol Ther 2000, 23: 15-20.

Kästner SBR, Ohlerth S, Pospischill A, Boller J, Huhtinen MK. Dexmedetomidine-induced pulmonary alterations in sheep. Elsevier Ltd 2006; 83: 217-226.

Lammintausta R. The alpha-2-adrenergic drugs in veterinary anaesthesia. 4 Proc Int Cong Vet Anaes 1991: 3-8.

Langer P. Effects of alpha 1-and alpha 2-adrenoceptors on basal and adrenaline mediated insulin secretion in rats. Endocrinol Exp 1987; 21: 285–290.

Lamont LA, Bulmer BJ, Grimm KA, Tranguilli WJ, Sisson DD. Cardiopulmonary evaluation of the use of medetomidine hydrochloride in cats. Am J Vet Res 2001; 62: 1745-1749.

Lemke KA. A review of perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. Can Vet J 2004;45:475-480.

Lemke KA. Anticholinergics and sedatives. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. (toim.) Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4. p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 203-240.

Lord PF. Neurogenic pulmonary oedema in the dog. J Am Anim Hosp Assoc. 1975, 11: 778-783.

Lucot JB, Crampton GH. Xylazine emesis, Yohimbine and motion sickness susceptibility in the cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237: 450-455

Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 2002; 82: 569–600.

Maze M, Virtanen R, Daunt D, Banks SJ, Stover EP, Feldman D. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative- anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: In vivo and in vitro studies. *Anesth Analg* 1991; 73: 204–208.

Muir WW. NMDA receptor antagonists and pain: ketamine. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2010; 26: 565-578.

Muir WW, Piper FS. The effect of xylazine on indices of myocardial contractility in the dog. *Am J Vet Res* 1977; 38: 931–935.

Murahata Y, Hikasa Y. Comparison of the diuretic effects of medetomidine hydrochloride and xylazine hydrochloride in healthy cats. *Am J Vet Res* 2012 73; 12: 1871-1880.

Pagel PS, Proctor LT, Devcic A, Hettrick DA, Kersten JR, Tessmer JP, Farber NE, Schmeling WT, Warltier DC. A novel alpha2-adrenoceptor antagonist attenuates the early, but preserves the late cardiovascular effects of intravenous dexmedetomidine in conscious dogs. *J Cardiothorac Vasc Anaest* 1998; 12: 429–434.

Paige CF, Abbott JA, Elvinger F, Pyle LR. Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 234: 1398–1403.

Parent C, King LG, Van Winkle TJ, Walker LM. Respiratory function and treatment in dogs with acute respiratory distress syndrome: 19 cases (1985-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 1428- 1433.

Payne J, Luis Fuentes L, Boswood A, Connolly D, Koffas H, Brodbelt D. Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997 to 2005). *J Small Anim Pract* 2010; 51: 540-574.

Polton GA, Elwood CM. Pulmonary oedema as a suspected adverse drug reaction following vincristine administration to a cat: A case report. *Vet J* 2008; 177: 130-133.

Potter DE, Choudhury M. Ketamine: Repurposing and redefining a multifaceted drug. *Drug Discovery Today* 2014; 19: 1848-1854.

Potter DE, Crosson CE, Heath AR, Ogidigben MJ. Alpha₂ and DA₂ Agonists as Antiglaucoma Agents: Comparative Pharmacology and Clinical Potential. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1990; 6: 251-257.

Puumala T, Riekkinen P, Sirvio J. Modulation of vigilance and behavioral activation by alpha-1 adrenoceptors in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 705-712.

Pypendop BH. Alpha-2 Agonists and Antagonists. Teoksessa: Silverstein D, Hopper K. *Small animal critical care medicine 2.p.*. Saunders 2015; 866-871.

Pypendop BH, Verstegen JP. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet Surg* 1998; 27: 612-622.

Redondo JI, Gomez-Villamandos RJ, Santisteban JM. Romifidine, medetomidine or xylazine before propofol-halotane N₂O anesthesia in dogs. *Can J Vet Res* 1999; 63: 31-36.

Restitutti F, Honkavaara J, Raekallio M, Kuusela E, Vainio O. Effects of different doses of L-659,066 on the bispectral index and clinical sedation in dogs treated with dexmedetomidine. *Vet Anaest Analg* 2011; 38: 415–422.

Restitutti F, Raekallio M, Vainionpää M, Kuusela E, Vainio O. Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs

with or without MK-467: A peripheral α -2 adrenoceptor antagonist. *Vet J* 2012; 193: 481-485.

Rouch AJ, Kudo LH, Hebert C. Dexmedetomidine inhibits osmotic water permeability in the rat cortical collecting duct. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 62-69.

Rush JE, Freeman LM, Fenollosa NK, Brown DJ. Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990-1999). *J Am Vet Med assoc* 2002; 220: 202-207.

Ruskoaho H. Subtypes and functions of alpha adrenoceptors. *Acta Vet Scand* 1986; 82: 17-28.

Saleh N, Aoki M, Shimada T, et al. Renal effects of medetomidine in isoflurane-anesthetized dogs with special reference to its diuretic action. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 461-465.

Salonen JS. Pharmacokinetics of medetomidine. *Acta vet Scand Suppl* 1989; 85: 49-54.

Salla K, Restitutti F, Vainionpää M, Junnila J, Honkavaara J, Kuusela E, Vainio O. The cardiopulmonary effects of a peripheral α -2-adrenoceptor antagonist, MK-467, in dogs sedated with a combination of medetomidine and butorphanol. *Vet Anaest Analg* 2014; 41: 567-574.

Savola JM, Virtanen R. Central α 2-adrenoceptors are highly stereoselective for dexmedetomidine, the dextro enantiomer of medetomidine. *Eur J Pharmacol* 1991; 195: 193-199.

Savola JM. Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta Vet Scand* 1989; 85: 39-47.

Scheinin M, MacDonald E. An introduction to the pharmacology of α 2 adrenoceptors in the central nervous system. *Acta Vet Scand suppl* 1989; 85: 11-19.

Scheinin M. Adrenoseptoriagonistit (sympatomimeetit). Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim.) Farnakologia ja toksikologia 7.p. Medicina Oy 2007.

Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Warltier DC. The effects of stereoisomers of the alpha-2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology* 1991; 75: 499–511.

Sedy J, Zicha J, Kunes J, Jendelova P, Sykova E. Mechanisms of neurogenic pulmonary oedema development. *Physiol Res*. 2008; 57: 499-506.

Selmi AL, Mendes GM, Lins BT, Figueiredo JP, Barbudo-Selmi GR. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol and dexmedetomidine-ketamine in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 1; 37-41.

Sinclair MD. A review of the physiological effects of alpha-2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J* 2003; 44: 885-897.

Slingsby LS, Taylor PM. Thermal antinociception after dexmedetomidine administration in cats: a dose-finding study. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31: 135–142.

Strombeck DR, Harrold D. Effects of atropine, acepromazine, meperidine and xylazine on gastroesophageal sphincter pressure in the dog. *Am J Vet Res* 1985; 46: 963-965.

Sullivan AF, Dashwood MR, Dickenson AH. Alpha 2-adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: location, effects and interactions with morphine. *Eur J Pharmacol* 1987; 138: 169-177.

Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 62: 618-622.

Taylor PM, Luna SPL. Total intravenous anesthesia in ponies using detomidine, ketamine and guaifenesin: pharmacokinetics, cardiopulmonary and endocrine effects. *Res Vet Sci* 1995; 59: 17–23.

Thurmon JC, Nelson DR, Hartsfield SM, et al. Effects of xylazine hydrochloride on urine in cattle. *Aust Vet J* 1978; 54: 178–180.

Trim CM, Hanson RR. Effects of xylazine on renal-function and plasma-glucose in ponies. *Vet Rec* 1986; 118: 65–67.

Vainio O, Palmu L. Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Vet Scand* 1989; 30: 401-408.

Vainio O, Vähä-Vahe T. Reversal of medetomidine sedation by atipamezole in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1990; 13: 15-22.

Van Der Linde-Sipman JS, Hellebrekers LJ, Lagerwey E. Myocardial damage in cats that died after anaesthesia. *Vet Q* 1992; 15: 91-94.

Vergsten J, Fargotton X, Donnay L, Ectors F. An evaluation of medetomidine/ketamine and other drug combination for anaesthesia in cats. *Vet Rec* 1991; 128: 32-35.

Verstegen J, Fargotton X, Ectors F. Medetomidine/ketamine anaesthesia in cats. *Acta Vet Scand* 1989; 85: 117-123.

Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand suppl* 1989; 85: 29-37.

Virtanen R, Savola JM, Saano V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha 2-adrenoceptors by atipamezole. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; 297: 190-204.

Vähä-Vahe T. Clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in cats. *J Small Anim Pract* 1990; 1: 193-197.

Vähä-Vahe T. Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats. *Acta Vet Scand* 1989; 30; 267-273.

Yamazaki S, Katada T, Ui M. Alpha 2-adrenergic inhibition of insulin secretion via interference with cyclic AMP generation in rat pancreatic islets. *Mol Pharmacol* 1982; 21: 648-653.